

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combigan, 2 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera:

2,0 mg winianu brymonidyny (*Brimonidini tartras*), co odpowiada 1,3 mg brymonidyny;

5,0 mg tymololu (*Timololum*), co odpowiada 6,8 mg maleinianu tymololu.

Zawiera benzalkoniowy chlorek w ilości 0,05 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Klarowny roztwór o kolorze zielonkawo-żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia śródgąłkowego u pacjentów z przewlekłą jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem ocznym, u których odpowiedź na leki blokujące receptory beta-adrenergiczne stosowane miejscowo, jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Aby zapobiec zakażeniu oka lub zanieczyszczeniu kropli do oczu, nie wolno dopuścić do kontaktu końcówki zakraplacza z jakąkolwiek powierzchnią.

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w wieku podeszłym)

Zalecaną dawką jest jedna kropla preparatu Combigan do chorego oka (oczu), dwa razy na dobę, w odstępie około 12-godzinny. Jeśli stosowany jest miejscowo więcej niż jeden lek, poszczególne leki należy zakraplać w odstępach co najmniej 5 minut.

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu zmniejszenia ewentualnego wchłaniania układowego, zaleca się ucisnąć worek łzowy w okolicy krawędzi kostnej na jedną minutę (z wywołaniem miejscowej niedrożności). Należy to zrobić bezpośrednio po wkropleniu preparatu do każdego oka.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Combigan u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dlatego należy zachować ostrożność przy leczeniu tych pacjentów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Combigan jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania, punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, punkt 4.8 Działania niepożądane i punkt 4.9 Przedawkowanie).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność preparatu Combigan u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 4.4 i punkt 4.8).

4.3 Przeciwwskazania

- Choroba dróg oddechowych z nadreaktywnością, w tym astma oskrzelowa aktualnie lub w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niewyrównany przez zastosowanie stymulatora serca, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny
- Stosowanie u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.8).
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO).
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieciom w wieku 2 lat i starszym, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała poniżej 20 kg, należy podawać lek ostrożnie przy dokładnej obserwacji, ze względu na wysoką częstość występowania senności. Bezpieczeństwo i skuteczność leku Combigan u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) nie zostało ustalone (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych leków do stosowania miejscowego do oka, substancje czynne preparatu Combigan mogą być wchłaniane układowo. Nie obserwowano nasilenia wchłaniania układowego poszczególnych substancji czynnych przy ich stosowaniu w skojarzeniu.

U niektórych pacjentów podczas badań klinicznych nad lekiem Combigan występowały reakcje typu alergicznego ze strony oka (alergiczne zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie powiek). Alergiczne zapalenie spojówek występowało u 5,2% pacjentów. Zwykle początek objawów występował po 3 – 9 miesiącach. Ogólny wskaźnik przerwania leczenia z powodu reakcji alergicznej wynosił 3,1%. Alergiczne zapalenie powiek było zgłaszane niezbyt często (<1%). W razie wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie preparatem Combigan.

Ze względu na zawartość leku beta-adrenolitycznego, tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz płuc, jakie obserwuje się przy stosowaniu ogólnym beta-adrenolityków.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu preparatu u pacjentów z ciężką albo niestabilną i niewyrównaną chorobą układu krążenia. Przed rozpoczęciem podawania leku należy odpowiednio wyrównać niewydolność serca. Pacjentów z ciężką chorobą serca w wywiadzie należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów podmiotowych niewydolności serca, a także należy u nich sprawdzać tętno. Po podaniu maleinianu tymololu zgłaszano reakcje ze strony serca i układu oddechowego, w tym zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Rzadko występował zgon związany z niewydolnością serca po podaniu maleinianu tymololu.

U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek, leczonych dializami, leczenie tymololem było związane z nasilonym niedociśnieniem.

Tymolol może zmniejszać tachykardię wyrównawczą i zwiększać ryzyko niedociśnienia, gdy jest stosowany jednocześnie ze środkami znieczulającymi ogólnie. Lekarz anestezjolog musi być poinformowany o tym, że pacjent przyjmuje preparat Combigan.

Beta-adrenolityki mogą maskować objawy podmiotowe nadczynności tarczycy oraz pogarszać przebieg dławicy piersiowej typu Prinzmetal'a, ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego i

ośrodkowego oraz niedociśnienia. Preparat Combigan należy stosować ostrożnie u pacjentów z kwasicią metaboliczną i nieleczonym guzem chromochłonnym nadnerczy (phaechromocytoma).

Leki beta-adrenolityczne należy podawać ostrożnie pacjentom, zagrożonym wystąpieniem samoistnej hipoglikemii albo z niewyrównaną cukrzycą (zwłaszcza cukrzycą chwiejną), ponieważ mogą one maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii. Może dojść do zamaskowania wczesnych objawów ostrej hipoglikemii, w szczególności takich, jak tachykardia, kołatania serca i pocenie się.

Preparat Combigan należy stosować ostrożnie u pacjentów z depresją, zaburzeniami krążenia mózgowego lub wieńcowego, zespołem Raynauda, hipotonią ortostatyczną lub zapaleniem zakrzepowo-zarostowym naczyń krwionośnych.

Podczas przyjmowania beta-adrenolityków u pacjentów z atopią w wywiadzie albo z ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów w wywiadzie może występować brak reakcji na zwykłą dawkę adrenalinę, stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków stosowanych układowo, jeżeli istnieje konieczność przerwania stosowania preparatu Combigan u pacjentów z chorobą wieńcową, należy stopniowo zmniejszać dawkowanie w celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu.

U pacjentów przyjmujących leki hamujące wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) zgłaszano odwarstwienie siatkówki po zabiegach filtracyjnych.

Środek konserwujący zawarty w preparacie Combigan, benzalkoniowy chlorek może powodować podrażnienie oczu. Przed zastosowaniem preparatu należy zdjąć soczewki kontaktowe i nie zakładać ich przez 15 minut po zakropleniu. Wiadomo, że chlorek benzalkonium może zmienić kolor soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Nie zbadano działania preparatu Combigan u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Pomimo braku swoistych badań nad interakcjami między preparatem Combigan a innymi lekami, należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addytywnego lub nasilenia działania leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające i znieczulające ogólnie).

Przy jednoczesnym stosowaniu kropli do oczu, zawierających tymolol oraz doustnych blokerów kanału wapniowego, guanetydyny, beta-adrenolityków, leków przeciwaritmicznych, glikozydów naparstnicy oraz leków parasympatykomimetycznych, istnieje możliwość działania addytywnego, prowadzącego do niedociśnienia i/lub znacznej bradykardii. Zgłaszano bardzo rzadkie (<1: 10000) przypadki hipotonii po podaniu brymonidyny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu preparatu Combigan i leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu układowym.

Wprawdzie tymolol ma niewielki wpływ na średnicę źrenicy, jednak przy stosowaniu tymololu w skojarzeniu ze środkami rozszerzającymi źrenicę, takimi jak adrenalina, sporadycznie zgłaszano rozszerzenie źrenicy.

Beta-adrenolityki mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Jednoczesne przyjmowanie beta-adrenolityków może nasilać reakcję nadciśnieniową po nagłym przerwaniu stosowania klonidyny.

Podczas jednoczesnego przyjmowania chinidyny i tymololu zgłaszano nasilenie układowego działania beta-adrenolitycznego (np. zmniejszenie częstości akcji serca). Prawdopodobnie chinidyna hamuje metabolizm tymololu z udziałem izoenzymu CYP2D6 układu cytochromu P450.

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityka ze środkami znieczulającymi ogólnie może osłabić tachykardię wyrównawczą i zwiększyć ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Lekarz anestezjolog musi być poinformowany o tym, że pacjent przyjmuje preparat Combigan.

Należy zachować ostrożność, jeżeli lek Combigan jest stosowany jednocześnie ze środkami kontrastowymi, zawierającymi jod albo lidokainą podawaną dożylnie.

Cymetydyna, hydralazyne i alkohol mogą zwiększać stężenie tymololu w osoczu krwi.

Brak danych dotyczących stężenia katecholamin krążących krwi po stosowaniu preparatu Combigan. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyt amin z krążenia, np. chlorpromazyny, metylfenidatu, rezerpiny.

Zaleca się ostrożność na początku leczenia lub w przypadku zmiany dawki leków działających ogólnie (bez względu na postać farmaceutyczną), które mogą wchodzić w interakcje z agonistami receptorów alfa-adrenergicznych lub zmieniać ich aktywność, np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych (izoprenalina, prazosyna).

Mimo, że nie przeprowadzono swoistych badań nad interakcjami pomiędzy preparatem Combigan a innymi lekami, należy brać pod uwagę teoretyczną możliwość nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie śródgałkowe przy jednoczesnym podawaniu prostamidów, prostaglandyn, inhibitorów anhidrazy węglanowej lub pilokarpiny.

Jednoczesne podawanie inhibitorów oksydazy monoaminowej (IMAO) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Pacjenci, którzy przyjmowali inhibitor MAO, powinni odczekać 14 dni po zakończeniu jego stosowania, zanim rozpoczną leczenie preparatem Combigan.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania preparatu Combigan w czasie ciąży.

Winian brymonidyny

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania winianu brymonidyny u ciężarnych kobiet. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozmnażanie się i rozwój płodu przy podawaniu leku w dużych dawkach, działających toksycznie na organizm matki (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Tymolol

Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozmnażanie się i rozwój płodu, przy dawkach znacznie większych od stosowanych w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3). Jakkolwiek badania epidemiologiczne nie wykazały działania w postaci powstawania wad rozwojowych, wykazały jednak ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego przy doustnym podawaniu beta-adrenolityków. Ponadto, u noworodków obserwowano objawy podmiotowe i przedmiotowe działania beta-adrenolitycznego (np. bradykardia, hipotonia, zaburzenia oddychania i hipoglikemia), w przypadkach, gdy beta-adrenolityki podawano do porodu. Dlatego też, jeżeli preparat Combigan jest podawany w ciąży aż do czasu porodu, należy starannie obserwować noworodka w pierwszych dniach życia.

Preparatu Combigan nie należy stosować w ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to niezbędnie konieczne.

Laktacja

Tymolol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Nie wiadomo, czy brymonidyna jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Substancja ta jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Preparatu Combigan nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Preparat Combigan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Może on wywoływać przemijające niewyraźne widzenie, uczucie zmęczenia i/lub senność, które mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd mechaniczny lub obsługiwał urządzenie mechaniczne w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie danych z badań klinicznych z okresem obserwacji, wynoszącym 12 miesięcy, do najczęstszych działań niepożądanych leku Combigan należały przekrwienie spojówek (około 15% pacjentów) oraz uczucie palenia w oku (około 11% pacjentów). W większości przypadków nasilenie objawów było łagodne. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiły odpowiednio jedynie 3,4% oraz 0,5%.

Podczas badań klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane preparatu Combigan:

Zaburzenia oka

Bardzo często (>1/10): przekrwienie spojówek, uczucie palenia

Często (>1/100, <1/10): uczucie kłucia w oku, alergiczne zapalenie spojówek, nadżerka rogówki, powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki, świąd oka, przerost grudek chłonnych spojówek, zaburzenia widzenia, zapalenie powiek, nadmierne łzawienie, suchość oka, wydzielina z oka, ból oka, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku

Niezbyt często (>1/1000, <1/100): pogorszenie ostrości wzroku, obrzęk spojówki, grudkowe zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie powiek, zapalenie spojówek, ogniskowe zmętnienia ciała szklistego, astenopia (osłabienie ostrości widzenia), światłowstręt, przerost brodawki, ból powieki, zblednięcie spojówki, obrzęk rogówki, nacieki na rogówce, oddzielenie ciała szklistego

Zaburzenia psychiczne

Często (>1/100, <1/10): depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często (>1/100, <1/10): senność, ból głowy

Niezbyt często (>1/1000, <1/100): zawroty głowy, omdlenia

Zaburzenia serca

Niezbyt często (>1/1000, <1/100): zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Często (>1/100, <1/10): nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często (>1/1000, <1/100): zapalenie błony śluzowej nosa, suchość nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często (>1/100, <1/10): suchość w jamie ustnej

Niezbyt często (>1/1000, <1/100): zaburzenia smaku

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często ($>1/100$, $<1/10$): obrzęk powiek, świąd powiek, rumień powiek
Niezbyst często ($>1/1000$, $<1/100$): alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często ($>1/100$, $<1/10$): stany osłabienia

Badania diagnostyczne

Często ($>1/100$, $<1/10$): nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Od czasu wprowadzenia leku Combigan na rynek zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca

Częstość nie znana: zaburzenia rytmu, bradykardia, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nie znana: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

Ponadto, niżej wymienione działania niepożądane występowały podczas stosowania jednej z substancji czynnych i potencjalnie mogą wystąpić także podczas leczenia preparatem Combigan:

Brymonidyna

Zaburzenia oka: zapalenie tęczówki, zwężenie źrenicy

Zaburzenia psychiczne: bezsenność

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: objawy ze strony górnych dróg oddechowych, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: objawy żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: układowe reakcje alergiczne

U noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), które przyjmowały brymonidynę w leczeniu jaskry wrodzonej, zgłaszano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata świadomości, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica i bezdech (patrz punkt 4.3).

Częste przypadki występowania senności obserwowano u dzieci w wieku 2 lat i starszych, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała poniżej 20 kg (patrz punkt 4.4).

Tymolol

Zaburzenia oka: zmniejszenie wrażliwości rogówki, podwójne widzenie, opadanie powieki, odwarstwienie naczyniówki (po operacjach z powodu jaskry), zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu przerwania stosowania leku zwężającego źrenicę)

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, koszmary senne, zmniejszenie libido

Zaburzenia układu nerwowego: utrata pamięci, nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych miastenia gravis, parestezja, niedokrwienie mózgu

Zaburzenia ucha i błędnika: szum w uszach

Zaburzenia serca: blok serca, zatrzymanie akcji serca

Zaburzenia naczyniowe: zaburzenia krążenia mózgowego, chromanie, zjawisko Raynauda, zimne ręce i stopy

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z obecną wcześniej chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli), duszność, kaszel, niewydolność oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, niestrawność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wyłysienie, wysypka przypominająca łuszczycę lub nasilenie łuszczycy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: tocień rumieniowaty układowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: choroba Peyroniego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk, ból w klatce piersiowej

4.9 Przedawkowanie

Brymonidyna

Przedawkowanie po podaniu do oka:

Zgłoszono przypadki wystąpienia objawów przedawkowania brymonidyny, takich jak utrata przytomności, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica i bezdech w leczeniu jaskry wrodzonej u niemowląt i noworodków (w wieku poniżej 2 lat) otrzymujących brymonidynę jako jeden z leków.

Przedawkowanie układowe w następstwie przypadkowego spożycia:

Opublikowano albo nadesłano do firmy Allergan kilka zgłoszeń poważnych zdarzeń niepożądanych po przypadkowym spożyciu brymonidyny przez pacjentów pediatrycznych. U tych osób występowały objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, zwykle przejściowa śpiączka lub niski poziom przytomności, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia i bezdech. Objawy te wymagały przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej oraz intubacji, o ile istniały wskazania. U wszystkich pacjentów zgłoszono pełne ustąpienie objawów, zwykle w ciągu 6-24 godzin.

Otrzymano zgłoszenia dwóch przypadków działań niepożądanych po przypadkowym spożyciu 9-10 kropli brymonidyny przez osoby dorosłe. U tych osób wystąpił epizod obniżenia ciśnienia tętniczego krwi prowadzące w jednym przypadku do wystąpienia nadciśnienia z odbicia, około 8 godzin po spożyciu leku. W obu przypadkach zgłoszono całkowite ustąpienie objawów w ciągu 24 godzin. U trzeciego pacjenta, który przyjął doustnie nieznaną ilość brymonidyny, nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych.

Opisywano objawy przedawkowania innych alfa-2-agonistów po podaniu doustnym, takie jak obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, osłabienie, wymioty, letarg, działanie sedatywne, bradykardia, arytmie, zwężenie źrenic, bezdech, obniżone napięcie mięśniowe, hipotermia, depresja oddechowa i drgawki.

Tymolol

Objawy układowego przedawkowania tymololu są następujące: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy i zatrzymanie akcji serca. Badanie z udziałem pacjentów wykazało, że tymolol nie podlega łatwo dializie.

W razie wystąpienia przedawkowania, należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w okulistyce – leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę – beta-adrenolityki – tymolol, preparaty złożone,
Kod ATC: S01ED 51

Mechanizm działania

Preparat Combigan zawiera dwie substancje czynne: winian brymonidyny i maleinian tymololu. Obie te substancje obniżają podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Ich mechanizmy działania uzupełniają się. Łączne działanie powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu do stosowania każdej z substancji czynnych osobno. Preparat Combigan ma szybki początek działania.

Winian brymonidyny jest agonistą receptora alfa-2-adrenergicznego o 1000 razy bardziej wybiórczym działaniu na receptor alfa-2-adrenergiczny, niż na receptor alfa-1-adrenergiczny. Wskutek tego

wybiórczego działania nie dochodzi do rozszerzenia źrenicy i nie występuje skurcz naczyń włosowatych przeszczepów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Uważa się, że winian brymonidyny zmniejsza ciśnienie śródgałkowe przez nasilenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową oraz zmniejszenie jej wytwarzania.

Tymolol jest niewybiórczym antagonistą receptorów beta-1 i beta-2-adrenergicznych. Nie ma on wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na mięsień sercowy ani działania znieczulającego miejscowo (stabilizującego błony komórkowe). Tymolol obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej. Dokładnego mechanizmu działania nie ustalono. Jest możliwe, że tymolol hamuje nasiloną syntezę cyklicznego AMP, spowodowaną przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

Działanie kliniczne

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z grupą kontrolną, z podwójnie ślełą próbą. W tych badaniach preparat Combigan (stosowany dwa razy na dobę) powodował klinicznie istotne dodatkowe obniżenie średniego ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia w porównaniu z tymololem (podawanym dwa razy na dobę) oraz brymonidyną (stosowaną dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) w monoterapii.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe nie było wystarczająco wyrównane po okresie wstępnym, trwającym 3 tygodnie, w którym stosowano monoterapię, uzyskano dalsze obniżenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia o 4,5, 3,3 oraz 3,5 mm Hg – przy stosowaniu przez 3 miesiące odpowiednio leku Combigan (dwa razy na dobę), tymololu (dwa razy na dobę) lub brymonidyny (dwa razy na dobę). W badaniu tym, w najniższym punkcie wykresu, można było wykazać znamienne dodatkowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego jedynie w porównaniu do brymonidyny, ale nie można go było wykazać w porównaniu do tymololu. Niemniej jednak, wyniki z innych punktów czasowych potwierdzały zdecydowanie pozytywny trend terapii przy użyciu preparatu Combigan. Połączone dane z dwóch innych badań wykazały statystyczną przewagę w stosunku do tymololu trwającą przez cały czas.

Ponadto, działanie leku Combigan w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego było stale nie gorsze od uzyskiwanego przy leczeniu brymonidyną i tymololem. (Wszystkie leki stosowano dwa razy na dobę.)

W badaniach z podwójnie ślełą próbą, działanie preparatu Combigan w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego utrzymywało się do 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Preparat Combigan

W badaniu z udziałem osób zdrowych, ze skrzyżowaniem grup, porównano stosowanie brymonidyny i tymololu oraz leku Combigan. Oznaczono stężenia brymonidyny i tymololu w osoczu krwi. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pod względem AUC pomiędzy brymonidyną i tymololem stosowanymi w monoterapii lub w preparacie skojarzonym Combigan. Średnie stężenia maksymalne (C_{max}) w osoczu krwi po podaniu preparatu Combigan wynosiły odpowiednio 0,0327 i 0,406 ng/ml.

Brymonidyna

Po podaniu do oka w postaci kropli do oczu o stężeniu 0,2%, u ludzi zaobserwowano niskie stężenia brymonidyny w osoczu krwi. Brymonidyna nie jest w znacznym stopniu metabolizowana w oku u człowieka, a stopień wiązania z białkami osocza krwi wynosi około 29%. U człowieka po miejscowym podaniu leku średni pozorny okres półtrwania w krążeniu układowym wynosił około 3 godz.

Brymonidyna po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i szybko wydalana. Większa część dawki (około 74%) jest wydalana w postaci metabolitów z moczem, w ciągu pięciu dni. Nie wykryto w moczu leku w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wykonane na zwierzętach i hodowlach komórek wątroby ludzkiej wskazują, że metabolizm jest w dużym stopniu pośredniczony przez oksydazę aldehydową i cytochrom P450. Stąd wydalanie z organizmu jest, jak się wydaje, związane głównie z metabolizmem w wątrobie.

Brymonidyna w znacznym stopniu wiąże się odwracalnie z melaniną tkanek oka, bez żadnych działań niepożądanych. Przy braku melaniny nie występuje gromadzenie się leku.

Brymonidyna nie jest metabolizowana w znacznym stopniu w oku ludzkim.

Tymolol

Po miejscowym podaniu tymololu w postaci kropli do oczu 0,5%, u pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu z powodu zaćmy, szczytowe stężenie w cieczy wodnistej wynosiło 898 ng/ml. Obserwowano je po godzinie od podania leku. Część dawki jest wchłaniana do krążenia układowego i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 7 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany w wątrobie, a jego metabolity są wydalone przez nerki. Tymolol nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa każdej z substancji czynnych leku przy stosowaniu do oka i układowo jest dobrze znany.

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania każdej z substancji, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania karcynogennego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Również dodatkowe badania toksycznego działania na oko po podaniu wielokrotnym preparatu Combigan nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Brymonidyna

Winian brymonidyny nie miał działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, ale powodował poronienia u królików oraz zmniejszenie wzrostu w okresie pourodzeniowym u szczurów, u których ekspozycja układowa na lek była odpowiednio około 37 razy i około 134 razy większa od uzyskiwanej podczas terapii u ludzi.

Tymolol

W badaniach na zwierzętach wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez pępowinę, zmniejszają wzrost płodu, opóźniają kostnienie i zwiększają wskaźnik zgonów płodów i noworodków, ale nie mają działania teratogennego. Przy podawaniu tymololu matkom w dużych dawkach, u płodów obserwowano działania embriotoksyczne (resorpcja) u królików oraz fetotoksyczne (opóźnienie kostnienia) u szczurów. Badania nad działaniem teratogennym, przeprowadzone na myszach, szczurach i królikach, którym podawano tymolol w dawkach do 4200 razy większych od dawki dobowej u ludzi leczonych preparatem Combigan, nie wykazały obecności wad rozwojowych płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Sodu wodorofosforan (V) siedmiowodny

Kwas solny lub sodu wodorotlenek (dodawane do ustalenia pH 6,9)

Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu: zużyć w ciągu 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Butelkę z roztworem przechowywać w kartonowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka LDPE z kropłomierzem LDPE i polistyrenową zakrętką w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 5 ml roztworu.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: opakowanie kartonowe zawierające 1 lub 3 butelki po 5 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castelbar Road, Co. Mayo, Westport, Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12076

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10.02.06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....